

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE : éviter l'inertie clinique et motiver l'adhésion au traitement

V. RABENDA (1), J.Y. REGINSTER (2)

RÉSUMÉ : La prévention et le traitement de l'ostéoporose sont devenus une nécessité compte tenu du vieillissement de la population et du coût socio-économique des complications fracturaires. A l'heure actuelle, nous disposons de moyens thérapeutiques efficaces permettant d'envisager une meilleure prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. Malgré la présence de cet arsenal thérapeutique, cette maladie reste encore sous-diagnostiquée et le nombre de patients traités actuellement demeure relativement limité. La prévention de la première fracture constitue une des préoccupations majeures. De plus, l'adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques demeure faible. L'observance à long terme est primordiale afin que les patients puissent bénéficier de l'efficacité des traitements de l'ostéoporose. Une bonne adhésion aux traitements anti-ostéoporotiques s'accompagne d'un gain plus important en terme de densité minérale osseuse ainsi que d'une réduction significative du risque de fractures vertébrales et non vertébrales. L'adhésion thérapeutique doit, par conséquent, constituer une préoccupation majeure des professionnels de santé en charge de l'ostéoporose. L'accroissement de l'intervalle entre les prises thérapeutiques semble un élément, parmi d'autres, à même d'optimiser l'adhésion thérapeutique. Des formes orales mensuelles, intraveineuses trimestrielles ou annuelles (bisphosphonates), ou encore sous-cutanées, tous les 6 mois (denosumab) semblent à même de répondre, fût-ce de manière partielle, aux problèmes de la faible adhésion thérapeutique des patients ostéoporotiques.

MOTS-CLÉS : *Adhésion thérapeutique - Bisphosphonate - Ostéoporose - Pharmacopépidémiologie - Pharmacoeconomie*

PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS : AVOIDING CLINICAL INERTIA AND PROMOTING THERAPEUTIC ADHERENCE

SUMMARY : Given the ageing of the population and the socio-economic burden of osteoporotic fractures, prevention and treatment of osteoporosis are a priority. A number of effective therapeutic agents have been developed, allowing a better management of postmenopausal osteoporosis. Despite the availability of these agents, osteoporosis remains under-diagnosed and a significant proportion of patients receive no treatment. The prevention of the first fracture constitutes one of the major concerns. Moreover, adherence to anti-osteoporosis medications remains poor. Long term adherence to therapy is required for optimal therapeutic benefit for patients with osteoporosis. Adequate adherence to anti-osteoporotic treatment leads to a better increase in bone mineral density and a significant reduction in risk of both vertebral and nonvertebral fractures. Consequently, therapeutic adherence must be a major concern for physicians managing osteoporosis. The extension of dosing intervals may be an element, among others, allowing to improve therapeutic adherence. The once monthly oral, quarterly or annual intravenous (bisphosphonates), or else subcutaneous, every 6 months (denosumab) formulations may potentially improve adherence.

KEYWORDS : *Bisphosphonate - Therapeutic adherence - Osteoporosis - Pharmacoeconomics - Pharmacoepidemiology*

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique. Cette maladie diffuse du squelette se caractérise par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse et d'une augmentation du risque de fracture. On estime qu'une femme sur trois et un homme sur cinq de plus de 50 ans subiront une fracture liée à l'ostéoporose au cours de leur vie (1, 2). Les sites les plus fréquents des fractures ostéoporotiques sont les vertèbres, la hanche et l'avant-bras. Les fractures du poignet ont généralement peu de conséquences fonctionnelles. Par contre, les fractures vertébrales et de la hanche peuvent entraîner une détérioration importante de la qualité de vie des patients. La fracture de hanche est

la conséquence la plus dramatique de l'ostéoporose; son incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, particulièrement à partir de 75 ans. Les conséquences en sont majeures avec, notamment, un excès de mortalité de 10-20 % durant la première année suivant la fracture (3). En outre, les fractures de hanche sont associées à des douleurs chroniques, à une réduction de la mobilité et à un degré élevé de dépendance, conduisant à une admission en maison de repos dans 10 à 20% des cas (4-6). Les fractures vertébrales peuvent également avoir des conséquences sérieuses sur la vie des patients comprenant des douleurs chroniques, une réduction de la mobilité et un accroissement de la mortalité (7).

De surcroît, les fractures liées à l'ostéoporose imposent un poids financier considérable à la société. Le nombre de fractures de hanche est estimé, en Europe, à 179.000 et 610.000, respectivement pour les hommes et les femmes, engendrant un coût de 25 milliards € (8). En Belgique, on a estimé, en 1996, le coût annuel direct des fractures liées à l'ostéoporose à 180 millions € (5) et celui des fractures de hanche à 115 mil-

(1) Assistante (2) Professeur ordinaire, Département de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la santé, Université de Liège, CHU de Liège.

lions € (9). Compte tenu du vieillissement de la population et de l'accroissement de l'espérance de vie, les conséquences de l'ostéoporose devraient s'accroître considérablement au cours de ces prochaines années.

En l'espace d'un peu moins de dix ans, les possibilités thérapeutiques ont augmenté de façon considérable et nous disposons actuellement de plusieurs molécules qui ont fait la preuve de leur intérêt en termes de diminution du risque fracturaire. En dépit de ces avancées thérapeutiques indéniables, force est de constater que le nombre de patientes traitées est, pour l'heure, relativement peu important. Par ailleurs, comme dans toutes les maladies chroniques, une faible adhésion aux médicaments anti-ostéoporotiques est un problème qui se rencontre très fréquemment. Cependant, l'adhésion à long terme est primordiale afin que les patients puissent bénéficier de l'efficacité des traitements de l'ostéoporose.

L'adhésion est un terme général qui englobe la persistance, l'observance et l'adhésion primaire (10). La persistance représente la durée de prise d'un médicament et se mesure par la proportion de patients prenant le traitement à différentes périodes de temps. L'observance a pour objectif de mesurer la manière dont un patient respecte la posologie de son traitement et est mesurée par le nombre de doses prises divisé par le nombre de doses prescrites, appelé «Medication Possession Ratio» (MPR). Enfin, l'adhésion primaire est un concept utilisé pour les patients diagnostiqués, mais ne recevant aucun traitement.

UNE PRISE EN CHARGE INSUFFISANTE

Le but principal de la prise en charge est de réduire la survenue de la première fracture ou de fractures ultérieures, avec comme conséquence une diminution de la morbidité, une baisse de la mortalité, et une amélioration de la qualité de vie. Ainsi, de nombreux efforts ont été faits, ces dernières années, pour assurer une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose postménopausique. La meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie et de son épidémiologie, ainsi que la mise à la disposition des prescripteurs de plusieurs traitements avec des modes d'actions différents, ont permis d'optimiser la stratégie thérapeutique.

En dépit de ces améliorations récentes, une faible adhésion primaire est un phénomène fréquemment rencontré. En effet, l'ostéoporose demeure encore une maladie sous-diagnostiquée et insuffisamment prise en charge. Trop nombreux sont les patients qui ignorent leur maladie bien qu'ils présentent des facteurs de risque cli-

niques qui pourraient évoquer le diagnostic avant la fracture. On estime que seulement un tiers des fractures vertébrales est diagnostiqué. La prévention de la première fracture devrait être une des préoccupations majeures des professionnels de santé, et cela d'autant plus qu'une fracture peut favoriser le développement rapide de fractures ultérieures (11, 12). En effet, les femmes atteintes d'une première fracture vertébrale courent cinq fois plus de risque de développer une nouvelle fracture dans les 12 mois après la première fracture. De même, il a été démontré que la présence d'une fracture du poignet multiplie par 1,8 le risque de fracture du fémur et par 1,3 le risque de fracture de l'humérus; la présence d'une fracture de l'humérus multiplie par 2,7 le risque de fracture du fémur et par 1,7 celle du poignet (13). De plus, le fait que l'ostéoporose reste sous-diagnostiquée constitue un obstacle à une utilisation généralisée de la prévention des fractures chez les individus à risque. Améliorer le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose avant la survenue de fractures invalidantes représente donc un important défi de santé publique.

Cependant, en raison de son caractère silencieux, l'ostéoporose est souvent diagnostiquée tardivement, à l'apparition de la première fracture. De plus, la prise en charge médicale de l'ostéoporose au décours des fractures survenant chez la femme ménopausée est insuffisante. En Belgique, une étude récente a montré que seules 6% des femmes reçoivent un traitement durant la période de l'étude (alendronate ou risédronate = 5,4%; raloxifène = 0,6%) (14). Plus particulièrement, 2,9% et 4% des nouvelles utilisatrices initient un traitement anti-ostéoporotique, respectivement, dans les 6 mois et 12 mois qui suivent la fracture de hanche. De plus, parmi les patientes ayant initié un traitement, moins de la moitié étaient considérées comme «bonne observantes» à leur traitement ($MPR \geq 80\%$). A la fin de la 1^{ère} année de suivi, seules 41,2% continuaient à prendre leur traitement, sans interruption de plus de 5 semaines.

Plusieurs études, dans différents pays, ont également montré qu'une proportion significative de patients ne reçoivent pas de traitement anti-ostéoporotique et ce, même après la survenue d'une fracture. Ainsi, en Espagne, Iborra et al. notent, dans une population de 741 patientes avec fractures de l'extrémité supérieure du fémur, que 30 % avaient déjà eu une fracture et que, parmi elles, seules 8 % avaient initié un traitement contre l'ostéoporose (15). Au Canada, Suarez-Almazor et al. (16) ne dénombrent que 43 % de patientes ayant eu une fracture de hanche et étant sous traitement alors que Khan et al.

(17) ne trouvent que 35 % de patientes traitées pour ostéoporose après fracture du poignet. Aux Etats-Unis, Cuddily et al. ont montré que, parmi 358 femmes ayant eu une fracture du poignet, seules 28 % des patientes étaient traitées 12 mois après la fracture (18). Torgerson et al. ont comparé en Grande-Bretagne, dans une population de 300 femmes de plus de 50 ans, l'influence qu'avait sur les prescriptions anti-ostéoporotiques la survenue d'une fracture vertébrale, d'une fracture de hanche ou d'une fracture du poignet (19). Seule la survenue d'une fracture vertébrale induisait une augmentation de la prise en charge de l'ostéoporose, les autres fractures n'amenant à aucune modification notable. Castel et al., en Israël, ont trouvé que le diagnostic d'ostéoporose n'était que très rarement évoqué devant une fracture à basse énergie (seulement dans 1 % des cas en service d'urgence) et que la prise en charge thérapeutique était faible après la fracture (28 % des cas chez la femme) (20).

Cette population de patientes avec fractures doit donc faire l'objet de toute notre attention, et cela d'autant plus que nous avons actuellement à notre disposition des traitements de l'ostéoporose qui se sont avérés efficaces en termes de réduction du risque fracturaire (21-26). Les principaux traitements pharmacologiques comprennent les biphosphonates par voie orale (alendronate, risédronate, ibandronate, et étidronate) ou par perfusions intraveineuses (ibandronate et acide zolédronique), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, bazedoxifène et lasofoxifène), les dérivés de l'hormone parathyroïdienne (tériparatide) et le ranélate de strontium (27). A l'heure actuelle, les bisphosphonates oraux représentent l'option thérapeutique la plus répandue dans le monde et en Belgique (environ 70-75% du marché global des traitements contre l'ostéoporose). L'ensemble de ces traitements, associés à des compléments en calcium et vitamine D, ont démontré leur efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales. Certains d'entre eux sont également associés à une réduction significative du risque de fractures non-vertébrales, et notamment des fractures de hanche.

Les raisons pour lesquelles les prises en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose sont insuffisantes ne sont pas clairement identifiées, bien que plusieurs barrières à la mise en place d'un traitement aient été suggérées et explorées. L'absence de symptômes pourrait expliquer, en partie, son sous-traitement, sans pour autant justifier l'absence de thérapeutique. L'âge semble être également un facteur déterminant. En effet, il a été démontré que la propor-

tion de patients traités diminue avec l'âge. Une hypothèse avancée pour expliquer ce manque d'intérêt pour la prise en charge du patient âgé ostéoporotique est la perception qu'il serait trop tard de traiter cette maladie à un âge avancé. Or, l'efficacité et la sécurité de la plupart des traitements ne sont pas altérées par un âge avancé. De même, cette situation pourrait s'expliquer par la perception fautive qu'ont certains médecins que, lorsqu'une fracture ostéoporotique s'est produite, il est trop tard pour mettre en place un traitement et ainsi ralentir la progression de la maladie. Or, même en cas d'ostéoporose fracturaire, le traitement reste utile. Le manque de consensus précisant le ou les professionnel(s) de santé responsable(s) de la prise en charge d'un épisode fracturaire ainsi que le manque de communication entre différents confrères pourraient constituer une autre barrière potentielle. En effet, certains chirurgiens orthopédistes, radiologues ou urgentistes négligent parfois d'alerter les médecins généralistes sur l'existence de fractures vertébrales, dont 60% ne sont à l'origine d'aucune douleur, dans leurs commentaires d'examen réalisés pour d'autres causes qu'osseuses. La présence de comorbidités, la sous-estimation de l'espérance de vie des patients assez âgés, la peur d'interactions médicamenteuses, les effets indésirables du traitement, la polymédication et le prix de certains médicaments joueraient aussi un rôle.

Enfin, le défaut de prise en charge de cette pathologie chez des patients à haut risque fracturaire, en dépit de thérapeutiques efficaces, doit inciter à mettre en place des campagnes de sensibilisation et un véritable réseau de prise en charge de ces patients. Des efforts sont à faire de la part de l'ensemble des professionnels de la santé, notamment pour identifier les patients à risque, en particulier ceux ayant déjà présenté une première fracture de fragilité.

UNE ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE SUBOPTIMALE

Afin d'assurer une prise en charge optimale, l'ostéoporose nécessite que les traitements prescrits soient pris selon des modalités satisfaisantes et surtout de manière prolongée. Cependant, une faible adhésion thérapeutique est un phénomène fréquemment rencontré. Ainsi, près de deux tiers des patientes ostéoporotiques n'ont pas une bonne adhésion après une année et 50% des patientes arrêtent leur traitement au cours de la même période (28). Plus d'une femme sur quatre, parmi celles recevant une hormonothérapie substitutive de la ménopause et une sur cinq,

parmi celles recevant un modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes, arrêtent leur traitement dans un délai de 6 à 7 mois (29). Malheureusement, même si le calcium et la vitamine D sont sécuritaires et abordables, l'adhésion au traitement vitamino-calcique est également mauvaise. La grande majorité des patients déclarent avoir cessé de prendre du calcium et de la vitamine D dans une période de 12 mois après avoir été traités pour une fracture de la hanche (30). Les personnes qui se portent volontaires pour des essais cliniques sont présumées relativement bien motivées, et même parmi celles-ci, le taux d'observance (proportion de personnes qui prennent 80 % des doses) est couramment de 50 à 60 % dans des essais cliniques d'envergure (31, 32). Les principales raisons de l'abandon du traitement étaient les symptômes d'ordre gastro-intestinal et la difficulté d'avaler les comprimés (32).

Un certain nombre d'études ont démontré que l'adhésion des patients à la prise orale de bisphosphonates (quotidienne ou hebdomadaire) est suboptimale; elle est, de loin, beaucoup plus faible que celle observée dans les essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité antifracturaire de ces médicaments. A titre d'exemple, une étude belge, englobant des femmes post-ménopausées débutant un traitement par alendronate, a montré que 42% des patientes arrêtent leur traitement au cours des 6 premiers mois (33). Le taux de persistance chute ensuite à 40%, 25,5% et à 18,3% respectivement après un an, 2 ans et 3 ans de traitement. Dans cette étude, les patientes étaient qualifiées de «non-persistantes» si elles ne prenaient pas leur traitement pendant 5 semaines consécutives. Le MPR moyen était de 64,7%. Seules 40% et 57% des patientes, traitées quotidiennement ou hebdomadairement, présentaient une bonne observance au traitement (MPR ≥ 80%). L'utilisation, en ce qui concerne les bisphosphonates, des formes hebdomadaires a permis d'améliorer l'adhésion de façon statistiquement significative. Cependant, cette amélioration est relativement modeste et varie de 11 à 26%, selon les études.

La faible adhésion des patients à ces traitements, administrés quotidiennement ou hebdomadairement, limite considérablement leur efficacité dans la prise en charge quotidienne de l'ostéoporose. Dans l'ostéoporose, la conséquence immédiate d'une faible observance ou d'une faible persistance thérapeutique est l'absence ou la diminution de l'efficacité thérapeutique prescrite. Une faible adhésion se traduit, pour les bisphosphonates oraux, par une diminution moins importante de la résorption osté-

oclastique, une augmentation plus faible de la densité minérale osseuse et, surtout, un risque accru de fractures (vertébrales et fémorales).

Dans l'étude belge réalisée au sein d'une large cohorte de femmes postménopausées initiant un traitement à l'alendronate, les auteurs rapportent que les patientes persistantes à leur traitement présentaient un risque plus faible de développer une fracture de la hanche, comparées aux patientes non persistantes (hasard ratio ou HR = 0,404; intervalle de confiance à 95% ou IC95%: 0,357–0,457; $p < 0,0001$) (33). Pour chaque diminution de 1 % de l'observance thérapeutique, le risque de fracture du col du fémur, sous bisphosphonates oraux, augmentait de 0,4 %. L'étude de Siris et al., réalisée au sein d'une large cohorte de femmes recevant pour la première fois de l'alendronate ou du risédronate, a montré que, comparativement à celles ayant présenté un MPR < 80%, les femmes ayant présenté un MPR ≥ 80% avaient un risque significativement plus faible de développer une fracture de tout site (HR ajusté = 0,75; $p < 0,001$), une fracture non-vertébrale (HR ajusté = 0,76; $p < 0,001$), une fracture de la hanche (HR ajusté = 0,56; $p < 0,001$) ou une fracture vertébrale (HR ajusté = 0,63; $p < 0,001$) (34). Les auteurs ont également montré que, parmi les patients présentant une valeur de MPR comprise entre 0 et 50%, le risque de survenue d'une fracture était relativement constant et valait environ 11%. Ce risque diminuait progressivement pour les valeurs de MPR supérieures à 50%.

En ce qui concerne la prise de calcium et vitamine D, le taux de réduction du risque de fractures démontré dans les essais cliniques est fortement corrélé à l'adhésion au traitement (35, 36). En effet, la majorité des études ont démontré une diminution du risque de fracture, à condition d'une observance au traitement se situant, au minimum, aux alentours de 75-80%. Il ressort d'une méta-analyse récente, réalisée sur base de 29 essais cliniques randomisés, que le risque de fracture était réduit de 24% lorsque les patients suivaient correctement leur traitement (taux d'observance d'au moins 80%) (35). Pour les personnes moins rigoureuses, le bénéfice du traitement était divisé par deux. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des doses quotidiennes de 1.200 mg de calcium associées à 800 unités internationales de vitamines D.

Une mauvaise adhésion est également à l'origine d'un double coût pour la société : celui inhérent à la pathologie que l'on souhaite traiter et celui lié au coût du traitement par lui-même qui, *in fine*, n'est pas pris dans des conditions satisfaisantes. Les échecs thérapeutiques reliés

à une faible adhésion résultent en coûts additionnels évitables, dus notamment à un accroissement des consultations chez le médecin, des modifications thérapeutiques et, en raison de l'augmentation des conséquences cliniques de la maladie, une consommation accrue de soins de santé (hospitalisation, chirurgie, revalidation). En raison des symptômes émergents, il a été estimé qu'environ 10% des admissions hospitalières et un quart des admissions en maison de retraite étaient reliés à une faible adhésion thérapeutique. Aux Etats-Unis, les coûts directs et indirects résultant d'une faible adhésion ont été évalués, respectivement, à 8 et 25 milliards de dollars (37, 38). Récemment, une étude a montré qu'une faible adhésion thérapeutique aux bisphosphonates, non seulement, limitait considérablement leur efficacité clinique potentielle, mais engendrait également une diminution substantielle de l'efficacité du traitement (39).

Enfin, il a été démontré dans une méta-analyse évaluant la relation entre le taux de mortalité et l'adhésion aux traitements qu'une bonne adhésion thérapeutique s'accompagnait d'un taux de mortalité plus bas et ce, quel que soit l'indication ou le diagnostic considéré (40).

LES CAUSES DE LA NON-ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE AUX TRAITEMENTS ANTI-OSTÉOPOROTIQUES

Les causes de la non-adhésion thérapeutique sont multifactorielles et incluent, notamment, une fréquence ou un mode d'administration inadéquat ainsi que l'apparition de manifestations indésirables (41, 42).

Les modalités d'administration des bisphosphonates administrés par voie orale sont, dans l'ensemble, très strictes et, lorsqu'elles ne sont pas respectées, peuvent causer une perte d'efficacité et/ou une augmentation du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux. Ainsi, il est recommandé d'absorber le médicament à jeun et à distance (30 minutes à 60 minutes) de toute ingestion alimentaire, de l'accompagner d'un grand verre d'eau et de rester en position orthostatique, pour au moins une demi-heure, après l'ingestion de bisphosphonates, de manière à éviter tout contact avec la muqueuse œsophagienne. Plusieurs patientes avouent ne pas se conformer aux consignes de sécurité concernant la prise des bisphosphonates ainsi qu'à la prise à jeun. Dans l'étude d'Ettinger et al., 14% des femmes ne respectaient pas les consignes de sécurité de se tenir debout durant 30 minutes et 52% ne le prenaient pas à jeun (43). Ces modalités d'utilisation très strictes, ennuyeuses pour le patient, peuvent représenter un problème au niveau de

l'observance et expliquer, dans la pratique, l'évidente préférence du patient pour la forme d'administration hebdomadaire ou mensuelle.

Par ailleurs, le caractère asymptomatique de l'ostéoporose ainsi que l'absence d'effets bénéfiques du traitement directement perceptibles par le patient rendent l'adhésion plus faible (41). Le niveau de connaissance quant à la pathologie, le manque de motivation, les croyances personnelles sont également des éléments influençant l'adhésion (35). L'existence d'une pathologie concomitante différente de celle ayant amené la prescription de la médication peut aussi constituer un facteur de mauvaise adhésion. De même, une hospitalisation chez des sujets recevant différentes médications dans le cadre d'une poly-pathologie est volontiers à l'origine, lorsque le sujet sortira de l'hôpital, de modifications thérapeutiques et, d'une façon générale, conduira à une moindre adhésion (44). Il a globalement été démontré qu'un niveau socioculturel élevé était plutôt à l'origine d'une meilleure adhésion. *A contrario*, le fait de ne pas comprendre la notice du médicament prescrit, nuit à l'adhésion et est à l'origine d'une prise de la médication dans des conditions non satisfaisantes (45). Enfin, l'accès aux systèmes de soins et le coût du traitement sont des facteurs pouvant influencer défavorablement l'adhésion (41).

STRATÉGIES FAVORISANT L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE

Au cours de ces dernières années, face à l'ampleur de ce problème, de nombreuses stratégies ont été développées afin d'améliorer l'adhésion au traitement.

Tout d'abord, l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements aux dosages et formulations diverses devrait, en principe, améliorer l'adhésion thérapeutique. Comme mentionné précédemment, un des déterminants, clairement identifié, de l'adhésion au traitement, dans les maladies chroniques telles que l'ostéoporose, est la fréquence d'administration du médicament. Il semblait donc logique de développer des formulations de bisphosphonates oraux à prise mensuelle, de bisphosphonates intraveineux trimestriels ou annuels, ou encore des médications orales quotidiennes dépourvues de contraintes ou d'effets secondaires tels que le ranélate de strontium.

L'efficacité anti-fracturaire des nouveaux bisphosphonates semble être assez comparable à celle observée, dans les différentes études cliniques réalisées avec l'alendronate ou le risédronate; l'intérêt potentiel de ces nouvelles formulations réside, bien évidemment, dans une

possible amélioration de l'adhésion thérapeutique des patientes ostéoporotiques. Les préférences des patientes, face au traitement mensuel (ibandronate) ou hebdomadaire (alendronate), ont été évaluées au cours d'un essai durant lequel les patients recevaient, en séquences alternées, les deux types de traitement. Dans cette étude, 71,4% des patientes déclaraient préférer la prise mensuelle d'ibandronate par rapport à 28,6%, qui choisissaient la préparation hebdomadaire d'alendronate (46). Dans une autre étude, la persistance dans le groupe de patientes traitées par ibandronate était statistiquement supérieure à celle observée dans le groupe recevant de l'alendronate (56,6% vs 38,6%), après 6 mois (47). Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, des patientes sont passées d'une prise orale hebdomadaire de 70 mg d'alendronate à une perfusion annuelle de zolédronate (48). À la fin de l'étude, 221 patientes ont rempli un questionnaire sur leurs préférences : au total, 78,7% des patientes ont préféré la perfusion par zolédronate, 9,0% des patientes la prise hebdomadaire de comprimés et 11,8% des patientes ont considéré les deux traitements équivalents.

Il semble donc qu'une large majorité de patientes ostéoporotiques préfère la prise mensuelle ou annuelle aux schémas hebdomadaires, ce qui semble logique lorsque l'on connaît les contraintes liées à la prise orale des bisphosphonates et le risque d'irritation œsophagienne qui y est relié. De plus, l'utilisation de la voie intraveineuse, même si elle a ses contraintes et ses coûts, restera toujours la façon la plus évidente pour obtenir une adhésion supérieure. La voie intraveineuse est particulièrement intéressante pour les patients qui ne peuvent tolérer une administration orale, qui ne peuvent respecter les recommandations pour une prise orale adéquate, notamment à cause de problèmes cognitifs, pour les patients âgés prenant de multiples médicaments oraux ainsi que pour les patients qui ont des anomalies œsophagiennes retardant la vidange œsophagienne. Cependant, l'impact, à long terme, sur l'adhésion thérapeutique ne pourra être démontré de manière formelle qu'en situation réelle de prescription. La simplification du régime thérapeutique ne résoudra probablement pas complètement le problème de la non-adhésion au traitement, mais devrait être une des composantes à prendre en compte lors de la mise en place de stratégies d'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient et de l'adhésion.

Le ranélate de strontium, récemment commercialisé en Belgique, constitue une autre option thérapeutique intéressante. Ce traitement est

globalement bien toléré au niveau gastro-intestinal et présente une bonne sécurité d'emploi (49). L'utilisation de sachets de ranélate de strontium, à dissoudre dans un verre d'eau, s'accompagne d'un indice de satisfaction élevé, se traduisant par une adhésion optimale au traitement. En effet, une étude récente, réalisée au sein de la population issue des deux vastes études randomisées de phase III *versus* placebo, SOTI («Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention») et TROPOS («Treatment of Peripheral Osteoporosis»), a montré que l'observance au ranélate de strontium au cours des trois années de suivi était très satisfaisante (50). Environ 75% des patientes présentaient un taux d'observance supérieur ou égale à 80%. Cette étude confirme également l'importance d'une bonne observance aux traitements dans la réduction du risque de survenue d'une fracture ostéoporotique. Particulièrement, les patientes qui présentaient une bonne observance au ranélate de strontium (MPR>80%) au cours de l'étude présentaient une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'une fracture non vertébrale de 38%.

Les médecins ont un rôle important dans la motivation des patientes à prendre leur traitement, en accord avec les prescriptions. D'une part, il importe que les médecins et/ou les pharmaciens informent adéquatement les patientes au moment du diagnostic ou de l'initiation d'un traitement sur les facteurs de risque de l'ostéoporose, les conséquences de la maladie et le mode d'administration de ces traitements. D'autre part, ils peuvent améliorer l'adhésion de leurs patientes au traitement en programmant un suivi approprié avec des consultations peut-être plus fréquentes, particulièrement lors des premiers mois d'initiation du traitement, ou en rappelant une patiente qui oublie de venir à la consultation prévue. Plusieurs études suggèrent qu'une communication adéquate entre le soignant et le patient améliore l'adhésion. Il est donc indispensable d'améliorer la communication entre les patients et les professionnels de santé.

Renforcer la motivation des patientes en leur délivrant, à l'occasion d'une consultation, les résultats d'examen densitométrique ou de marqueurs osseux semble améliorer l'adhésion. Une étude a évalué l'intérêt d'un dosage systématique d'un marqueur du remodelage osseux sur l'adhésion au risédronate en fonction de la communication ou non du résultat de l'évolution du taux de ce marqueur à différents temps successifs (51). L'annonce d'une variation importante du marqueur (diminution de plus de 30%) augmentait l'adhésion au traitement. Le fait de fournir des informations, notamment par le biais d'une infir-

mière, concernant la pathologie traitée, d'une part, et l'importance du respect des conditions de prise, d'autre part, semble être également une stratégie intéressante. Clowes et al. ont étudié l'impact de différentes stratégies (suivi par une infirmière, suivi accompagné d'un dosage des marqueurs osseux, absence de suivi) sur les taux d'adhésion (52). Une tendance se dégageait en faveur d'une meilleure adhésion chez les patientes ayant bénéficié d'une information par une infirmière (84%) comparativement à celles ayant eu un dosage des marqueurs (75%) et à celles n'ayant pas eu de suivi spécifique (74%). Le fait d'assurer un suivi, qu'elles qu'en soient les modalités (infirmière ou dosage des marqueurs), permettait d'augmenter de 57% la proportion de patientes adhérentes ($p = 0,04$). Une autre étude a montré qu'une meilleure compréhension des résultats densitométriques données aux patientes avait une influence positive sur l'adhésion au traitement (53).

Enfin, comprendre les préférences des patients pour les traitements de l'ostéoporose et les impliquer dans la prise de décision peut également contribuer à optimiser la prise en charge de l'ostéoporose et à améliorer l'adhésion thérapeutique.

CONCLUSION

Ces différentes données suggèrent que les médecins sont aujourd'hui face à un double défi à relever : celui d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique appropriée, accompagnée d'une adhésion optimale. De nombreux efforts devront être déployés au cours des prochaines années afin de promouvoir le diagnostic, la prévention et le traitement de l'ostéoporose, et d'en améliorer la connaissance. Ces mesures, associées à l'utilisation de thérapeutiques efficaces et sûres, permettront une prise en charge optimale des patients ostéoporotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 669-674.
2. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, et al.— How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*, 2005, **20**, 886-892.
3. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al.— Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women : an observational study. *Lancet*, 1999, **353**, 878-882.
4. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al.— Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2000, **48**, 283-288.
5. Autier P, Haentjens P, Bontin J, et al.— Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 373-380.
6. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA.— Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*, 1993, **307**, 1248-1250.
7. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al.— Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 38-42.
8. Melton LJ 3rd, Gabriel SE, Crowson CS, et al.— Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 383-388.
9. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, et al.— Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 1999, **15**, 507-514.
10. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al.— Adherence to treatment of osteoporosis : a need for study. *Osteoporos Int*, 2007, **18**, 1311-1317.
11. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al.— A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 2004, **35**, 375-382.
12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al.— Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*, 2000, **15**, 721-739.
13. Lauritzen J, Schwarz P, Nair MC, Lund B.— Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women and their seasonal variation. *Osteoporosis Int*, 1993, **3**, 133-137.
14. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et al.— Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, **90**, 2142-2148.
15. Iborra J, Pages E, Rodriguez S, Cuxart A.— Missed diagnosis and treatment of osteoporosis in elderly patients with hip fracture. *Bone*, 2000, **5** (suppl), 252.
16. Suarez-Almazor M, De Geus C, Homik J, Russel AS.— Failure to assess or manage osteoporosis following a hip fracture. *Arthritis Rheum*, 2000, **43** (suppl 9), S203.
17. Khan SS, De Geus C, Holroyd B, Russel AS.— Osteoporosis follow up after low trauma wrist fractures. *Arthritis Rheum*, 2000, **43** (suppl 9), S200.
18. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, Atkinson E.— Osteoporosis management in postmenopausal women after low impact distal forearm fracture : a missed opportunity. *J Bone Miner Res*, 2000, **15**, 187.
19. Torgerson DJ, Dolan P.— Prescribing by general practitioners after an osteoporotic fracture. *Ann Rheum Dis*, 1998, **57**, 378-379.
20. Castel H, Bonnet DY, Sherf M, Liel Y.— Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporosis Int*, 2001, **12**, 559-564.
21. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al, for the fracture intervention trial group.— Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, **348**, 1535-1541.
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.— Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomised trial. *JAMA*, 1999, **282**, 1344-1352.
23. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.— Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J M*, 1992, **327**, 1637-1642.

24. Lufkin EG, Wahner HW, O'fallon WH, et al.— Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern M*, 1992, **117**, 1-9.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.— Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA*, 1999, **282**, 637-645.
26. Mc Lung MR, Geusens P, Miller PD, et al.— For the hip intervention program study group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl*, 2001, **344**, 333-340.
27. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).— European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 399-428.
28. Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY.— Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences : a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 2303-2315.
29. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al.— Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*, 2003, **115**, 209-216.
30. Petrella RJ, Jones TJ.— Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? *BMC Fam Pract*, 2006, **7**, 31.
31. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al.— Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **365**, 1621-1628.
32. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al.— Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 669-683.
33. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al.— Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 811-818.
34. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al.— Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*, 2006, **81**, 1013-1022.
35. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al.— Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, **370**, 657-666.
36. Reginster JY.— Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet*, 2007, **370**, 632-634.
37. Sullivan S, Kreling D, Hazlet TH.— Non-compliance with medication regimens and subsequent hospitalizations : a literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharmac Econom*, 1990, **2**, 19-33.
38. Miller NH.— Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med*, 1997, **102**, 43-49.
39. Hiligsmann M, Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY.— The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. *Health Policy*, 2010, Feb 12 [Epub ahead of print].
40. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al.— A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*, 2006, **333**, 15.
41. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al.— Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2006, **17**, 914-921.
42. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM.— Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther*, 2006, **28**, 236-242.
43. Ettinger B, Pressman A, Schein J, et al.— Alendronate Use Among 812 Women: Prevalence of Gastrointestinal Complaints, Noncompliance with Patient Instructions, and Discontinuation. *J Manag Care Pharm*, 1998, **4**, 488-492.
44. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK.— Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother*, 1987, **35**, 539-545.
45. Hussey LC.— Overcoming the clinical barriers of low literacy and medication non-compliance among the elderly. *J Gerontol Nurs*, 1991, **17**, 27-29.
46. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al.— Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial : the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin*, 2005, **21**, 1895-1903.
47. Cooper A, Drake J, Brankin E, the PERSIST Investigators.— Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*, 2006, **60**, 896-905.
48. McClung M, Recker R, Miller P, et al.— Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*, 2007, **41**, 122-128.
49. Reginster JY, Deroisy R, Neuprez A, et al.— Strontium ranelate : new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, **7**, 96-102.
50. Rabenda V, Reginster JY.— Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2010, Jan 16 [Epub ahead of print].
51. Delmas PD, Vrijens B, Roux C, et al.— Reinforcement message based on bone turnover marker response influences long-term persistence with risedronate in osteoporosis: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*, 2003, **2** (suppl), S374.
52. Clowes JA, Peel N, Eastell R.— The impact of monitoring adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 1117-1123.
53. Pickney CS, Arnason JA.— Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 1156-1160.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr V. Rabenda, Université de Liège, Département de santé publique, épidémiologie et économie de la santé, 3, Avenue de l'Hôpital Bat B23, 4000 Liège. Belgique.
Email : veronique.rabenda@ulg.ac.be